

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-231545

(43) 公開日 平成8年(1996)9月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 473/30			C 0 7 D 473/30	
A 6 1 K 31/52	ABE		A 6 1 K 31/52	ABE
	ABN			ABN
	ACB			ACB
	ACV			ACV

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-23473	(71) 出願人	390023607 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト BAYER AKTIENGESELLS CHAFT ドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル クーゼン (番地なし)
(22) 出願日	平成8年(1996)1月18日	(72) 発明者	ウルリヒ・ニーペーナー ドイツ42929ベルメルスキルヘン・ガルテ ンシユトラーセ3
(31) 優先権主張番号	1 9 5 0 1 4 8 2 . 0	(72) 発明者	エルビン・ビシヨフ ドイツ42115ブツベルタール・パールケシ ユトラーセ73
(32) 優先日	1995年1月19日	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

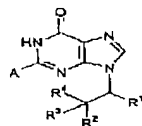
(54) 【発明の名称】 2, 9-ジ置換プリン-6-オン類

(57) 【要約】

【課題】 ホスホジエステラーゼを阻害して薬理学的作用を示す、特に炎症、血栓塞栓症及び心臓血管病、ならびに尿生殖器系の疾患の処置のための薬剤における活性化合物として有用な化合物を提供すること。

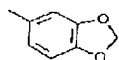
【解決手段】 本発明は、一般式

【化1】



【式中、R¹は場合により置換されていることができるアルキルを示し、R²は水素、ヒドロキシル、アジド、アルキル又は式-O-SO₂-R⁵の基を示し、R³は水素を示すか、あるいはR²及びR³は一緒になって式=Oの基を形成し、R⁴は水素又はアルキルを示し、Aは式

【化2】



の基、アルキル、シクロアルキル又は場合により置換さ

れていることができるフェニルを示す] の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類を提供する。この化合物は対応して置換されたアミノイミダゾール類を第1段階でアシル化し、次いで生成物をプリンに環化することにより製造することができる。

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-231545

(43)公開日 - 平成8年(1996)9月10日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 473/30			C 0 7 D 473/30	
A 6 1 K 31/52	ABE		A 6 1 K 31/52	ABE
	ABN			ABN
	ACB			ACB
	ACV			ACV
審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 16 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願平8-23473	(71)出願人	390023607 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト BAYER AKTIENGESSELLS CHAFT ドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル ケーゼン (番地なし)
(22)出願日	平成8年(1996)1月18日	(72)発明者	ウルリヒ・ニーバーナー ドイツ42929ベルメルスキルヘン・ガルテ ンシユトラーセ3
(31)優先権主張番号	1 9 5 0 1 4 8 2 . 0	(72)発明者	エルビン・ビシヨフ ドイツ42115ブツベルタール・パールケシ ユトラーセ73
(32)優先日	1995年1月19日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)		最終頁に続く

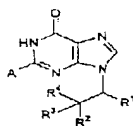
(54)【発明の名称】 2, 9-ジ置換プリン-6-オン類

(57)【要約】

【課題】 ホスホジエステラーゼを阻害して薬理学的作用を示す、特に炎症、血栓塞栓症及び心臓血管病、ならびに尿生殖器系の疾患の処置のための薬剤における活性化合物として有用な化合物を提供すること。

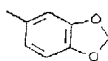
【解決手段】 本発明は、一般式

【化1】



【式中、R¹は場合により置換されていることができるアルキルを示し、R²は水素、ヒドロキシル、アジド、アルキル又は式-O-SO₂-R⁵の基を示し、R³は水素を示すか、あるいはR²及びR³は一緒になって式=Oの基を形成し、R⁴は水素又はアルキルを示し、Aは式

【化2】



の基、アルキル、シクロアルキル又は場合により置換さ

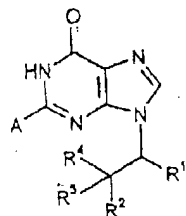
れていることができるフェニルを示す] の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類を提供する。この化合物は対応して置換されたアミノイミダゾール類を第1段階でアシル化し、次いで生成物をプリンに環化することにより製造することができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

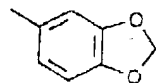
【化1】



(I)

【式中、R¹は、場合により、さらにハロゲン、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高6の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~10の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、R²は水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高6の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式-O-SO₂R⁵の基を示し、ここでR⁵は炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、R³は水素を示すか、あるいはR²及びR³は一緒になって式=Oの基を形成し、R⁴は水素を示すか、あるいは炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aは式

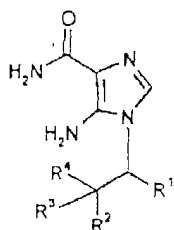
【化2】



の基を示すか、あるいは炭素数が最高20の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは炭素数が3~7のシクロアルキルを示すか、あるいは場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシル、ニトロ、シアノにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が最高5の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、さらに炭素数が最高5の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる]の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類。

【請求項2】 一般式 (II)

【化3】



(II)

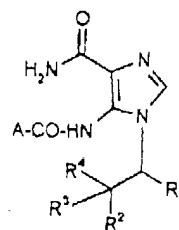
2

【式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する】の化合物を最初に、塩基の存在下に、不活性溶媒中で一般式 (III)

A-CO-CI (III)

【式中、Aは上記の意味を有する】の化合物との反応により一般式 (IV)

【化4】



(IV)

【式中、A、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する】の化合物に変換し、第2段階で塩基の存在下に、不活性溶媒中でこれらを環化し、そして置換基R¹、R²、R³及びR⁴をアシル化、酸化及び/又はアジド交換により導入又は誘導することを特徴とする請求項1に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類の製造法。

【請求項3】 請求項1に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類を含む薬剤。

【請求項4】 薬剤の製造のための請求項1に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類の利用。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は2, 9-ジ置換プリン-6-オン類、それらの製造法及び、特に炎症、血栓塞栓症及び心臓血管病、ならびに尿生殖器系の疾患の処置のための薬剤におけるそれらの利用に関する。

【0002】いくつかの2-フェニル-置換6H-プリン-6-オン類は公開文献から既知である。J. Pharm. Sci., 74 (10), 1082-85, 1985及びJ. Hetero. Chem. 19 (1), 33-40, 1982。

【0003】さらに1H-9-メチル-置換プリン類及びオキサゾロピリミジン類は記載されている[これに関し、Khim. -Farm. Zh. 8 (4), 26-8, 1974及びBull. Chem. Soc. Jap. 43 (12), 3509-13 (1970)を参照]。

【0004】さらに9-置換ヒポキサンチン類はJP 47 021 434から既知である。

【0005】さらに、植物成長への調節作用を有するプリン誘導体及び抗-ライノウィルス作用を有する2-置換9-(4-メチルベンジル)-9H-プリン類は既知である[Egypt. J. Chem., Vol. Data 1990, 33 (3), 243-53, 1991及びJ. Med. Chem. 32 (1), 218-24, 1989を参照]。

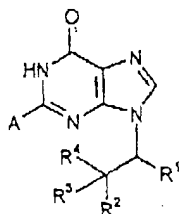
50 【0006】ホスホジエステラーゼ類(PDEs)は、

分子内cGMP及びcAMP量の調節において必須の役割を果す。今日までに記載されているホスホジエステラーゼアイソエンザイム群PDE IからPDE Vの中で[Beavo and Reifsnyderに従う命名法(Beavo, J. A. and Reifsnyder, D. H.: Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155 (1990)を参照)]、Ca-カルモジュリン-活性化PDE I、cGMP-刺激可能PDE II及びcGMP-特異的PDE VがcGMPの代謝を本質的に担う。これらのcGMP-代謝PDE類の組織における分布が異なるので、対応するアイソエンザイムの組織分布に依存して選択的阻害剤が対応する組織におけるcGMP量を上げなければならない。これは特異的抗凝集(antiaggregatory)、抗痙攣、血管拡張、抗不整脈及び/又は抗炎症作用に導き得る。

【0007】かくして本発明は一般式(I)

【0008】

【化5】

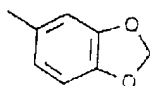


(I)

【0009】【式中、R¹は、場合により、さらにハロゲン、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高6の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~10の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、R²は水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高6の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式-O-SO₂R⁵の基を示し、ここでR⁵は炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、R³は水素を示すか、あるいはR²及びR³は一緒になって式=Oの基を形成し、R⁴は水素を示すか、あるいは炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aは式

【0010】

【化6】



【0011】の基を示すか、あるいは炭素数が最高20の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは炭素数が3~7のシクロアルキルを示すか、あるいは場合によりハロゲン、カルボキシル、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が

最高5の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、さらに炭素数が最高5の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる]の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類に関する。

【0012】本発明の物質は塩類の形態であることもできる。本発明に関して、生理学的に許容し得る塩類が好ましい。

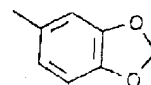
【0013】生理学的に許容し得る塩類は、無機又は有機酸類との本発明の化合物の塩類であることができる。好ましい塩類は無機酸類、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸又は硫酸との塩類、あるいは有機カルボン酸類又はスルホン酸類、例えば酢酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、あるいはメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、フェニルスルホン酸、トルエンスルホン酸又はナフタレンスルホン酸との塩類である。

【0014】本発明の一般式(I)の化合物は、鏡像として挙動する(エナンチオマー類)又は鏡像として挙動しない(ジアステレオマー類)種々の立体化学的形態で存在することができる。本発明は鏡像体及びラセミ体の両方、ならびにジアステレオマー混合物に関する。ラセミ体は、ジアステレオマー類と同様に、既知の方法で立体異性体的に均質な成分に分離することができる。

【0015】好ましい化合物は式中、R¹が、場合により、さらにフッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~8の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、R²が水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式-O-SO₂R⁵の基を示し、ここでR⁵は炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、R³が水素を示すか、あるいはR²及びR³が一緒になって式=Oの基を形成し、R⁴が水素を示すか、あるいは炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aが式

【0016】

【化7】



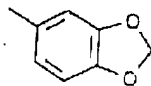
【0017】の基を示すか、あるいは炭素数が最高19の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを示すか、あるいは場合によりフッ素、

塩素、臭素、カルボキシル、ニトロ、ヒドロキシルにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、それ自身が炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる一般式(I)の化合物、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類である。

【0018】特に好ましい化合物は式中、 R^1 が、場合により、さらにフッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~7の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、 R^2 が水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式 $-O-SO_2R^5$ の基を示し、ここで R^5 は炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、 R^3 が水素を示すか、あるいは R^2 及び R^3 が一緒になって式 $=O$ の基を形成し、 R^4 が水素を示すか、あるいは炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aが式

【0019】

【化8】



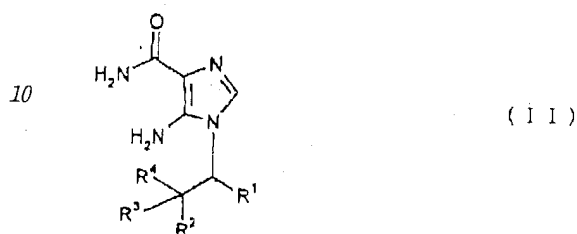
【0020】の基を示すか、あるいは炭素数が最高18の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを示すか、あるいは場合によりフッ素、塩素、臭素、カルボキシル、ニトロ、ヒドロキシルにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、

それ自身が炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる一般式(I)の化合物、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類である。

【0021】さらに、一般式(I I)

【0022】

【化9】



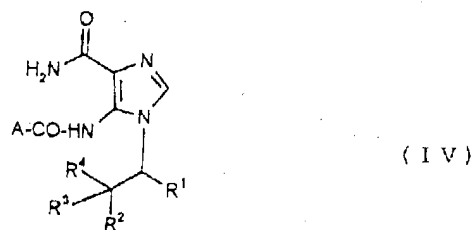
【0023】【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記の意味を有する】の化合物を最初に、塩基の存在下に、不活性溶媒中で一般式(I I I)

$A-CO-CI$ (I I I)

【式中、Aは上記の意味を有する】の化合物との反応により一般式(I V)

【0024】

【化10】

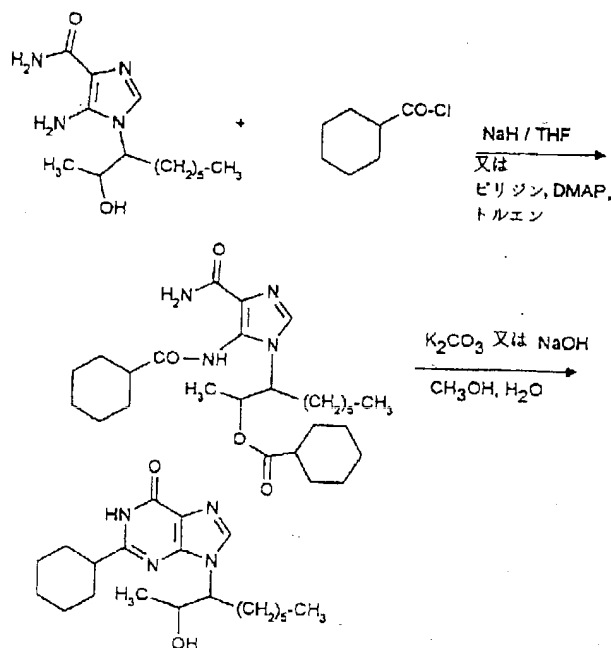


【0025】【式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記の意味を有する】の化合物に変換し、第2段階で塩基の存在下に、不活性溶媒中でこれらを環化し、そして置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 をアシル化、酸化及び/又はアジド交換により導入又は誘導することを特徴とする本発明の一般式(I)の化合物の製造法が見いだされた。

【0026】本発明の方法は例えば次式により示すことができる：

【0027】

【化11】



【0028】反応条件下で変化しない不活性有機溶媒類が方法の第1段階に適している。好ましくはこれらにはエーテル類、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノーもしくはジメチルエーテル、ハロゲン化炭化水素類、例えばメチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素、ジクロロエチレン又はトリクロロエチレン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピリジン及びアセトンが含まれる。もちろんこれらの溶媒類の混合物を用いることができる。テトラヒドロフラン、トルエン又はピリジンが特に好ましい。

【0029】適した塩基類は一般にアルカリ金属水素化物類又はアルコレート類、例えば水素化ナトリウム又はカリウム *tert*-ブチレート、あるいは環状アミン類、例えばピペリジン、ピリジン又はジメチルアミノピリジン、あるいはC₁~C₄-アルキルアミン類、例えばトリエチルアミンである。水素化ナトリウム、ピリジン又はジメチルアミノピリジンが好ましい。

【0030】一般に塩基は、それぞれ一般式(I I)の化合物の1モル当たり1モル~4モル、好ましくは1.2モル~3モルの量で用いられる。

【0031】反応温度は一般に、比較的広範囲内で変えることができる。一般に反応は-20℃~200℃、好ましくは0℃~25℃の範囲で行われる。

【0032】1つの変法の場合、反応はピリジン中で行われ、それに触媒量のDMAPが加えられる。適宜、トルエンを加えることもできる。

【0033】環化に適した溶媒類は、通常の有機溶媒類である。これらには好ましくはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノール、あるいはエーテル類、例えばテトラ

ヒドロフラン又はジオキサン、あるいはジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドが含まれる。メタノール、エタノール、プロパノール又はイソプロパノールなどのアルコール類の使用が特に好ましい。上記の溶媒類の混合物を用いることもできる。

【0034】環化のための適した塩基類は、通常の無機塩基類である。好ましくはこれらにはアルカリ金属水酸化物類又はアルカリ土類金属水酸化物類、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウム、あるいはアルカリ金属炭酸塩類、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム又は重炭酸ナトリウム、あるいはアルカリ金属アルコレート類、例えばナトリウムメタノレート、ナトリウムエタノレート、カリウムメタノレート、カリウムエタノレート又はカリウム *tert*-ブタノレートが含まれる。炭酸カリウム及び水酸化ナトリウムが特に好ましい。

【0035】環化を行う場合、一般に塩基は式(I V)の化合物の1モル当たり2~6モル、好ましくは3~5モルの量で用いられる。

【0036】一般に環化は0℃~160℃、好ましくは特定の溶媒の沸点において行われる。

【0037】一般に環化は常圧下で行われる。しかし高圧下又は減圧下で反応を行うこともできる(例えば0.5~5バールの範囲において)。

【0038】対応する遊離のヒドロキシ化合物から出発するアルキルスルホン酸クロリドとの反応は、上記の溶媒類の1つ及び塩基の1つにおいて、好ましくはメチレンクロリド及びトリエチルアミンを用いて、-20℃~+20℃の温度範囲、好ましくは0℃において、常圧下で行われる。

【0039】一般にアジド基は、上記の溶媒の1つ、好

ましくはジメチルホルムアミド中で、50℃～+120℃の温度範囲、好ましくは100℃において対応するアルキルスルホニルオキシ置換化合物をナトリウムアジドと反応させることにより導入される。

【0040】ケトン類は、対応するヒドロキシ化合物から出発して既知の方法（Swern酸化）により製造される。

【0041】エナンチオマーの純粋化合物は通常の方法により、例えばキラル相上における一般式（I）のラセミ化合物のクロマトグラフィーにより得られる。

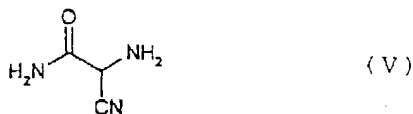
【0042】一般式（III）の化合物は既知である。

【0043】一般式（IV）の化合物はほとんどの場合に新規であり、例えば上記の通りにして製造することができる。

【0044】一般式（I）の化合物はほとんどの場合に新規であり、例えば式（V）

【0045】

【化12】



【0046】の2-アミノ-2-シアノアセトアミドを一般式（VI）

【0047】

【化13】



【0048】【式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する】の化合物と、トリエチルオルトホルメートの存在下に、不活性溶媒中で反応させる方法により製造することができる。

【0049】方法の各段階に適した溶媒は、反応条件下で変化しない通常の有機溶媒類である。好ましくはこれらにはエーテル類、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールジメチルエーテル、あるいは炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は石油留分、あるいはハロゲン化炭化水素類、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン、あるいは酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル、アセトン又はジメトキシエタンが含まれる。上記の溶媒類の混合物を用いることもできる。アセトニトリルが特に好ましい。

【0050】本発明の方法は一般に0℃～+180℃、好ましくは+30℃～+150℃の温度で行われる。

【0051】本発明のこれらのプロセス段階は一般に常

圧下で行われる。しかし高圧下又は減圧下で方法を行うこともできる（例えば0.5～5バールの範囲で）。

【0052】式（V）の化合物は既知である [Logemann, G. Shaw, Chemistry and Industry, 1980 (13), 541-542を参照]。

【0053】一般式（VI）のアミン類はいくつかの場合には既知であるか、又は新規であり、その場合は既知の方法により製造することができる [L. R. Krep, sdi et al., Synthesis, 1986, 301-303を参照]。

【0054】本発明の一般式（I）の化合物は予期せぬ有用な薬理学的作用範囲を示す。

【0055】それらは1つ又はそれ以上のcGMP-代謝ホスホジエステラーゼ類（PDE I、PDE II及びPDE V）を阻害する。これはcGMPにおける区別された増加（differentiated increase）を生ずる。cGMP量における増加は抗血栓、血管拡張及び／又は抗不整脈作用を生ずることができる。組織におけるアイソエンザイムの分布により、選択性も決定される。本発明の化合物はさらに、例えばcGMP量を増加させるEDRF（内皮-誘導弛緩因子）及びANP（動脈ナトリウム排泄増加性ペプチド）などの物質の作用を強化する。

【0056】従ってそれらは炎症性疾患、例えば喘息、炎症性皮膚病の処置のため、高血圧、安定及び不安定狭心症、末梢及び心臓血管病及び不整脈の処置のため、血栓塞栓症及び虚血、例えば心筋梗塞、脳卒中、一過性及び虚血性発作、狭心症、末梢循環系障害の処置のため、例えば血栓処置、経皮経管動脈形成（PTA）及びバイパス、経皮経管大動脈血管形成（PTCA）、バイパスの後の再狭窄、敗血症性ショックならびに尿生殖系系の疾患、例えば前立腺肥大、不能症及び失禁症の予防のための薬剤において用いることができる。

【0057】

【ホスホジエステラーゼ類（PDEs）の活性】cGMP-刺激可能PDE II、cGMP-阻害可能PDE III及びcAMP-特異的PDE IVはブタ又はウシ心筋から単離した。Ca-カルモジュリン-刺激可能PDE Iはブタ大動脈又はブタ脳から単離した。cGMP-特異的PDE Vはブタ小腸、ブタ大動脈及び／又はヒト血小板から得た。精製は、本質的にM. Hoyer and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990)の方法により、Mono Q⁺ Pharmacia上のアニオン交換クロマトグラフィーにより行った。

【0058】酵素活性は、5mMのMgCl₂、0.1 mg/mlのウシ血清アルブミン及び800Bqの³H cAMP又は³H cGMPを含む、pHが7.5の20

mM Tris/HCl 緩衝液中で、100 μ l の試験バッチにおいて決定する。対応するヌクレオチド類の最終的濃度は10⁻⁶モル/lである。酵素の添加により反応を開始し、基質の約50%が30分のインキュベーション時間の間に反応するように酵素の量を選ぶ。cGMP-刺激可能PDE I Iの試験のために、³HcAMPを基質として用い、10⁻⁶モル/lの非標識cGMPをバッチに加える。Ca-カルモジュリン-依存性PDE Iの試験のために、1 μ MのCaCl₂及び0.1 μ Mのカルモジュリンも反応バッチに加える。1mMのcAMP及び1mMのAMPを含む100 μ lのアセトニ*

*トリルの添加により反応を停止する。100 μ lの反応バッチをHPLCカラム上で分離し、フロースルー(flow-through)シンチレーションカウンターを用いて切断生成物を「オンライン」で定量的に決定する。反応の速度が50%低下する物質濃度を測定する。

【0059】試験管内におけるホスホジエステラーゼ類の阻害

【0060】

【表1】

実施例番号:	PDE I IC ₅₀ [μ M]	PDE II IC ₅₀ [μ M]	PDE V IC ₅₀ [μ M]
5	10	3	50
8	40	2	
14	4	0.6	0.3

実施例番号	PDE I IC ₅₀ [μ M]	PDE II IC ₅₀ [μ M]	PDE V IC ₅₀ [μ M]
20	1	0.4	1
25	3	0.1	10

【0061】化合物を麻酔されたブタにおける抗高血圧活性に関して調べた。

【0062】抗高血圧活性をSHRラットへの静脈内投与の後に測定した。

【0063】環状ヌクレオチド類を決定するために、心臓及び大動脈組織を取り出し、直後に深冷凍結した。試料を液体N₂下で粉末とし、70%エタノールで抽出し、市販のラジオイムノアッセイ(Amersham)を用いてcGMP及びcAMPの含有量を決定した。

【0064】麻酔されたウサギにつき、勃起-誘導作用を測定した(C. G. Stief et al. World Journal Urology 1990, pages 233-236)。

【0065】物質は0.1~10mg/kgの投薬量で海綿中に直接、又は十二指腸内、直腸内、経口的、経皮的又は静脈内に投与した。

【0066】新規な活性化合物は既知の方法で、不活性、無毒性な製薬学的に適した担体類又は溶媒類を用い、通常の調剤、例えば錠剤、コーティング錠、丸薬、顆粒、エアゾール、シロップ、乳液、懸濁液及び溶液に変換することができる。この場合、治療的活性化合物は、それぞれの場合に混合物全体の約0.5~90重量%の濃度で、すなわち述べられている投薬量範囲を達成するのに十分な量で存在しなければならない。

【0067】調剤は、例えば活性化合物を溶媒類及び／

又は担体類で、適宜、乳化剤及び／又は分散剤を用いて伸展することにより調製することができ、例えば希釈剤として水が用いられる場合、適宜、補助溶媒類として有機溶媒類を用いることができる。

【0068】調剤は通常の方法で、好ましくは経口的、非経口的、経皮的、経舌的又は静脈内に投与される。

【0069】一般に静脈内投与の場合、有効な結果を達成するために体重1kg当たり約0.01~10mg、好ましくは約0.1~10mgの量を投与するのが有利であることが証明された。

【0070】それにかかわらず、特に体重及び投与経路の性質、薬剤に対する患者の挙動、その調剤の性質、ならびに投与が行われる時間又は間隔の関数として、上記の量から変動させることが必要であり得る。かくしていくつかの場合には上記の最少量より少量で処置するのが十分であり得るが、他の場合には上記の上限が越えられねばならない。比較的大量の投与の場合、これらを1日の経過をかけた数回の個別の投薬量に分けるのが良い。

【0071】

【実施例】

出発化合物

1-置換5-アシルアミノイミダゾール-4-カルボキシアミド類(式I V)の合成に関する一般的作業指示方法A: 10ミリモルの1-置換5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド及び15ミリモル(鉱油中

の60%濃度の分散液)のNaH(又はR²がヒドロキシル基を示す場合、30ミリモルのNaH)を50mlの無水テトラヒドロフラン中で、20℃において3時間撹拌する(ほとんど可溶性でないイミダゾール類は最高3時間還流する)。2. 5mlの無水テトラヒドロフラン中の10ミリモルの酸クロリド(又はヒドロキシル基が存在する場合は20ミリモル)を20℃において滴下し、混合物を室温で終夜撹拌する。溶媒を真空において回転蒸発器上で除去し、残留物を50mlの酢酸エチルに取り上げ、混合物を50mlの水と共に振る。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させる。残留物を再結晶又はフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【0072】方法B: 10ミリモルの1-置換5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミドを20mlの乾燥ピリジンに溶解する。50mgの4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の添加の後、11ミリモルの酸*

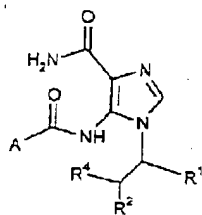
*クロリド(又はR²がヒドロキシル基を示す場合は22ミリモル)を20℃において滴下する(固体酸クロリドは少量の無水トルエンに溶解する)。混合物を20℃で1時間撹拌し、いくつかの場合には50℃における1~2時間の加熱も必要である(TLCによる監視)。パッチを100mlの氷-水に注ぎ、各回50mlの酢酸エチルと共に3回振ることにより抽出する。合わせた酢酸エチル相を1N HClで2回、及び飽和NaCl溶液で1回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

【0073】表Iに挙げる1-置換5-アシルアミノイミダゾール-4-カルボキシアミド類をこれらの2つの方法により製造する:

【0074】

【表2】

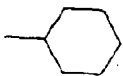

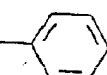









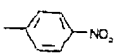

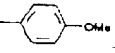

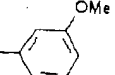

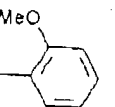





表 I:



実施例 番号	A	R ⁴	R ²	R ¹	方法	収率 (理論値 の%)	R _f ¹⁾
I	-CH ₃	CH ₃		n-ヘキシル	A	33	0.40
II	-C(CH ₃) ₃	CH ₃		n-ヘキシル	A	28	0.45
III	-n-C ₁₇ H ₃₅	CH ₃		n-ヘキシル	B	50	0.48
IV	-C ₆ H ₅	CH ₃		n-ヘキシル	A	19	0.39
V	-4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃		n-ヘキシル	A	15	0.40
VI		CH ₃		n-ヘキシル	B	52	0.43
VII		CH ₃	H	n-ヘキシル	A	16	0.38
VIII		CH ₃			B	45	0.41

【0075】

【表3】

実施例 番号	A	R ⁴	R ²	R ¹	方法	収 率 (理論値 の%)	R _f ^{*)}
IX		H	H		B	41	
X		H	H		B	27.9	
XI		H	H		B	17.3	
XII		H	H		B	37.9	
XIII		H	H		B	29.2	
XIV		H	H		B	38.7	
XV		H	H		B	15.7	
XVI		H	H		B	18.3	
XVII		H	H		B	44.7	
XVIII		H	H		B		
XIX		H	H		B	48	
XX		H	H		B	34.8	

[0076]

【表4】

実施例 番号	A	R ¹	R ²	R ¹	方法	収率 (理論値 の%)	R _f ²
XXI		H	H		B	14.5	
XXII		H	H		B	11.4	
XXIII		H	H		B	28.7	
XXIV		H	H		B	11.7	
XXV		H	H		B		
XXVI		H	H		B		
XXVII		H	H		B	45	0.41

* 可動相: CH₂Cl₂ / MeOH 10:1

【0077】製造実施例

2, 9-ジ置換プリン-6-オン類 (式I) の合成に関する一般的作業指示

方法A: 1ミリモルの1-置換5-アシルアミノ-イミダゾール-4-カルボキシアミド及び5ミリモルの炭酸カリウムを20mlのエタノール及び10mlの水中で終夜、還流下で煮沸する。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を20mlの酢酸エチルに取り上げ、混合物を飽和NaCl溶液と共に振ることにより抽出する。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で蒸発させる。残留物を再結晶又はフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

30 【0078】方法B: (EP 0526 004に類似)

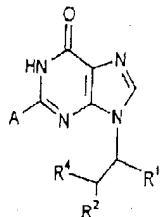
1ミリモルの1-置換5-アシルアミノ-イミダゾール-4-カルボキシアミド、5ミリモルの炭酸カリウム及び1mlの30% H₂O₂溶液を、10mlの水及び10mlのエタノール中で終夜、還流下で煮沸する (TLCにより監視)。指示Aと同様にしてさらに仕上げを行う。

【0079】表1に挙げる2, 9-ジ置換プリン-6-オン類をこれらの2つの指示に従って製造する:

【0080】

【表5】








表 1:



実施例 番 号	A	R ¹	R ²	R ³	方法	収 率 (理論値の%)	融点 (°C) / R _f
1	-CH ₃	CH ₃	OH	n-ヘキシル	A	68.6	0.39 (CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH 10:1)
2	-C(CH ₃) ₃	CH ₃	OH	n-ヘキシル	A	49.1	237 (酢酸エチル / ジエチルエーテル)
3	-n-C ₁₇ H ₃₅	CH ₃	OH	n-ヘキシル	B	24.8	0.52 (CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH 10:1)
4	-C ₆ H ₅	CH ₃	OH	n-ヘキシル	A	48.9	249 (酢酸エチル / ジエチルエーテル)
5	-4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	OH	n-ヘキシル	A	27.9	235 (C ₇ H ₅ OH / エーテル)
6	-C ₆ H ₁₁	CH ₃	OH	n-ヘキシル	B	72.9	166 (酢酸エチル / ジエチルエーテル)

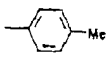
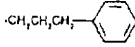

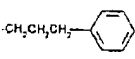

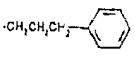
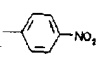
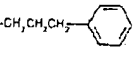
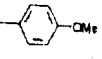
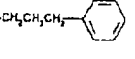
【0081】

* * 【表 6】

実施例 番 号	A	R ¹	R ²	R ³	方法	収 率 (理論値の%)	融点 (°C) / R _f
7	-C ₆ H ₁₁	CH ₃	H	n-ヘキシル	A	42.1	154 (酢酸エチル / ジエチルエーテル)
8	-C ₆ H ₁₁	CH ₃	OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	B	43.5	0.44 (CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH 10:1)
9		H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	A	44.9	162°C
10		H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	A	40.3	212°C
11		H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	A	34.2	184°C

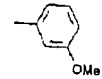
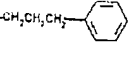
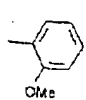
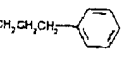

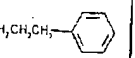

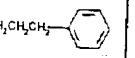
【0082】

【表 7】

実施例 番 号	A	R ¹	R ²	R ³	方法	収 率 (理論値の%)	融点 (°C) / R _f
12		H	H		A	49.8	179°C
13		H	H		A	38.9	0.38
14		H	H		A	44.1	0.41
15		H	H		A	36	194°C
16		H	H		A	49.3	139°C

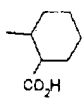
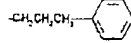
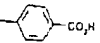
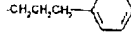
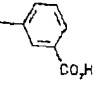
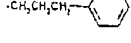
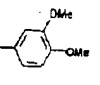
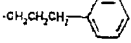
【0083】

* * 【表8】

実施例 番 号	A	R ¹	R ²	R ³	方法	収 率 (理論値の%)	融点 (°C) / R _f
17		H	H		A	41.7	125°C
18		H	H		A		
19		H	H		A	48.9	149°C
20		H	H		A	32.5	164°C


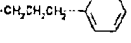

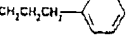

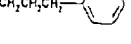

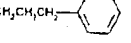
【0084】

【表9】

実施例 番 号	A	R ¹	R ²	R ³	方法	収 率 (理論値の%)	融点 (°C) / R _f
21		H	H		A	35.1	128°C
22		H	H		A	29.2	235°C (分解)
23		H	H		A	44.6	243°C (分解)
24		H	H		A	37.1	195°C

【0085】

* * 【表10】

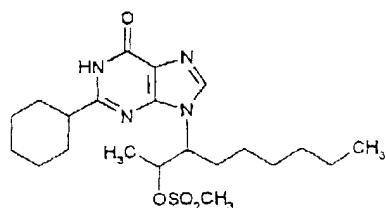
実施例 番 号	A	R ¹	R ²	R ³	方法	収 率 (理論値の%)	融点 (°C) / R _f
25		H	H		A	42.6	182°C
26		H	H		A	41.1	245°C
27		H	H		A	32.7	190°C
28		H	H		A	35	152°C

【0086】実施例29

9-(2-メタンスルホニルオキシ-3-ノニル)-2-シクロヘキシル-6-オン

【0087】

【化14】



40 【0088】0.36g (1ミリモル)の9-(2-ヒドロキシ-3-ノニル)-2-シクロヘキシル-6-オン(実施例6)及び0.3mlのトリエチルアミンを5mlの無水CH₂Cl₂中で0°Cにおいて攪拌する。次いで2.5mlの無水CH₂Cl₂に溶解した0.1mlのメタンスルホニルクロリドを滴下する。0°Cにおいて30分後、混合物を10mlの飽和NaHCO₃溶液、10mlの2NHCl溶液及び10mlの飽和NaHCO₃溶液と共に振ることにより抽出する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させ、残

50 留物を、酢酸エチル/CH₂Cl₂/CH₃OH 10:

1を溶離剤として用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【0089】収量：0.198g (45.2%)

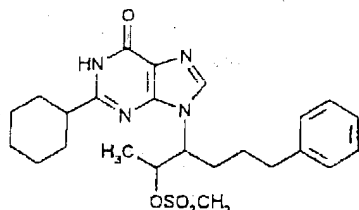
$R_f=0.52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)。

【0090】実施例30

9-(2-メタンスルホニル-6-フェニル-3-ヘキシル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン

【0091】

【化15】



【0092】9-(2-ヒドロキシ-6-フェニル-3-ヘキシル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン (実施例8) から出発し、実施例29の指示と同様にして標題化合物を製造する。

【0093】収率：89.7%

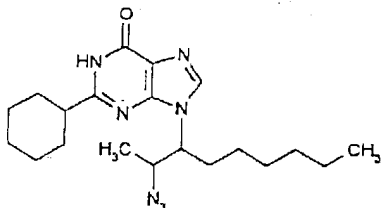
$R_f=0.5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)。

【0094】実施例31

9-(2-アジド-3-ノニル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン

【0095】

【化16】



【0096】0.381g (0.87ミリモル) の9-(2-メタンスルホニルオキシ-3-ノニル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン (実施例29) 及び0.113g (1.74ミリル) のナトリウムアジドを5mlの無水DMF中で、100℃において終夜攪拌する。混合物を20℃に冷却し、30mlの酢酸エチルを加え、混合物を各回50mlの水で2回、及び50mlの飽和NaCl溶液で1回洗浄する。Na₂SO₄上で乾燥した後、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する (溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 30:1)。

【0097】

$R_f=0.55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)

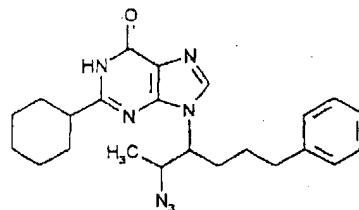
収量：0.311g (92.8%)

実施例32

9-(2-アジド-6-フェニル-3-ヘキシル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン

【0098】

【化17】



【0099】9-(2-メタンスルホニルオキシ-6-フェニル-3-ヘキシル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン (実施例30) から出発し、実施例31の指示と同様にして標題化合物を製造する。

【0100】収量：0.372g (78.2%)

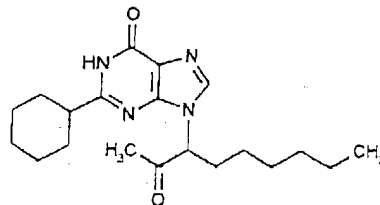
$R_f=0.54$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)

実施例33

9-(2-オキソ-3-ノニル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン

【0101】

【化18】



20

【0102】3mlの無水 CH_2Cl_2 中の0.2mlの無水DMSOを、5mlの無水 CH_2Cl_2 中の0.15mlのオキサリルクロリドに-60℃で滴下し、続いて混合物を-60℃で20分間攪拌する。次いで3mlの CH_2Cl_2 中の540mg (1.5ミリモル) の9-(2-ヒドロキシ-3-ノニル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン (実施例6) をゆっくり滴下し、続いて混合物を-60℃で1時間攪拌する。3mlの CH_2Cl_2 中の1mlのトリエチルアミンをこの溶液に滴下する。混合物を室温とさせ、7mlの水を加え、有機相を分離する。有機相を10mlの2N HCl及び10mlの飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する (溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 40:1)。

30

【0103】収量：0.416g (77.4%)

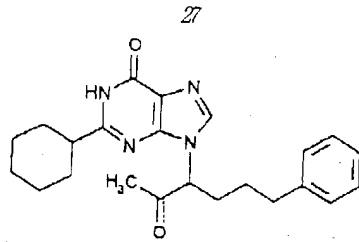
$R_f=0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)

実施例34

9-(2-オキソ-6-フェニル-3-ヘキシル)-2-シクロヘキシルプリン-6-オン

【0104】

【化19】



【0105】9-(2-ヒドロキシー-6-フェニル-3-ノニル)-2-シクロヘキシル-プリン-6-オン(実施例8)から出発し、実施例33の指示と同様にして標題化合物を製造する。

【0106】

$R_1=0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)

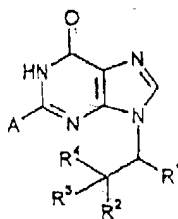
収率: 48.8%

本発明の主たる特徴及び態様は以下の通りである。

【0107】1. 一般式(1)

【0108】

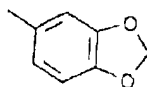
【化20】



【0109】【式中、 R^1 は、場合により、さらにハロゲン、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高6の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~10の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、 R^2 は水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高6の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^5$ の基を示し、ここで R^5 は炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、 R^3 は水素を示すか、あるいは R^2 及び R^3 は一緒になって式 $=\text{O}$ の基を形成し、 R^4 は水素を示すか、あるいは炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aは式

【0110】

【化21】



【0111】の基を示すか、あるいは炭素数が最高20の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは炭素数が3~7のシクロアルキルを示すか、あるいは場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシル、ニトロ、シアノにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が最高5の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高

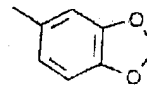
28

2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、さらに炭素数が最高5の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる]の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類。

【0112】2. R^1 が、場合により、さらにフッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~8の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、 R^2 が水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^5$ の基を示し、ここで R^5 は炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、 R^3 が水素を示すか、あるいは R^2 及び R^3 が一緒になって式 $=\text{O}$ の基を形成し、 R^4 が水素を示すか、あるいは炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aが式

【0113】

【化22】



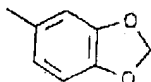
【0114】の基を示すか、あるいは炭素数が最高19の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを示すか、あるいは場合によりフッ素、塩素、臭素、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシルにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、さらに炭素数が最高4の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができる上記1項に記載の式の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類。

【0115】3. R^1 が、場合により、さらにフッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノにより、又は炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる炭素数が2~7の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、 R^2 が水素、ヒドロキシル又はアジドを示すか、あるいは炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいは式 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^5$ の基を示し、ここで R^5 は炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル又はフェニルを示し、 R^3 が水素を示すか、あるいは R^2 及び R^3 が一緒になって式 $=\text{O}$ の基を形

成し、 R^4 が水素を示すか、あるいは炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示し、Aが式

【0116】

【化23】



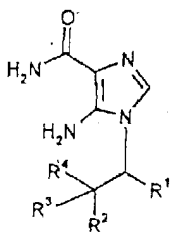
【0117】の基を示すか、あるいは炭素数が最高18の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示すか、あるいはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを示すか、あるいは場合によりフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、カルボキシル、ニトロにより、又はさらにフェニルにより置換されていることができるそれぞれの場合に炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル、アルコキシカルボニル又はアルコキシにより同一又は異なって最高2回置換されていることができるフェニルを示し、及び/又は環が場合により、さらに炭素数が最高3の直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシにより置換されていることができるフェニルにより置換されていることができる上記1項に記載の式の2、9-ジ置換プリン-6-オン類、ならびにそれらの互変異性体類及び塩類。

【0118】4. 治療的利用のための上記1~3項に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類。

【0119】5. 一般式 (I I)

【0120】

【化24】



(I I)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 31/52

// C 07 D 233/90

識別記号

AED

庁内整理番号

F I

A 61 K 31/52

C 07 D 233/90

技術表示箇所

AED

A

(72) 発明者 ヘルムート・シュツツ

ドイツ42115ブツペルタル・クラウディ

ウスバーク 3

(72) 発明者 エリザベート・ベルツボルン

ドイツ42327ブツペルタル・アムテシヤ

ーブツシュ13

(72) 発明者 マテイアス・シユラム

ドイツ51375レーフェルクーゼン・フンベ

ルデインクシユトラーセ15

【0121】【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記の意味を有する】の化合物を最初に、塩基の存在下に、不活性溶媒中で一般式 (I I I)

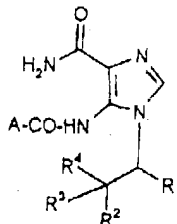
$A-CO-CI$

(I I I)

【式中、Aは上記の意味を有する】の化合物との反応により一般式 (I V)

【0122】

【化25】



(I V)

【0123】【式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記の意味を有する】の化合物に変換し、第2段階で塩基の存在下に、不活性溶媒中でこれらを環化し、そして置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 をアシル化、酸化及び/又はアジド交換により導入又は誘導することを特徴とする上記1~3項に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類の製造法。

【0124】6. 上記1~3項に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類を含む薬剤。

【0125】7. 炎症、血栓塞栓症及び心臓血管病の処置のための上記6項に記載の薬剤。

【0126】8. 薬剤の製造のための上記1~3項に記載の2, 9-ジ置換プリン-6-オン類の利用。

【0127】9. 炎症、血栓塞栓症及び心臓血管病の処置のための薬剤の製造のための上記8項に記載の利用。

【0128】10. 不能症の処置のための上記6~7項に記載の薬剤。